

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. Pierre GAUTIER

Les erreurs congénitales du métabolisme des acides aminés

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Félix GENTINETTA

de

SIERRE (Valais)

Thèse N° 2487

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

Les erreurs congénitales du métabolisme des acides aminés

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Félix GENTINETTA

de

SIERRE (Valais)

Thèse N° 2487



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 avril 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Que Monsieur le Professeur Pierre Gautier veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Notre profonde gratitude va à Monsieur le docteur Albert Mégevand qui nous a proposé le sujet de cette thèse et par ses conseils précieux nous a aidé dans l'élaboration de ce travail.

A MES PARENTS

LES ACIDES AMINES - GENERALITES

Des méthodes d'investigation relativement récentes ont permis ces dernières années de développer l'étude du métabolisme des acides aminés.

Ces acides aminés répondent à la formule générale $R-CH \begin{matrix} NH_2 \\ \diagdown \\ COOH \end{matrix}$ et se trouvent au centre du métabolisme protéinique intermédiaire.

Les molécules protéiniques résultent, en effet, de la liaison peptidique entre les fonctions acides ($-COOH$) et amine ($-NH_2$) répétées de nombreuses fois, de quelque 22-23 amino-acides.

Matériaux indispensables à la croissance et à l'équilibre de l'organisme, ils constituent les éléments de la synthèse et les produits de la dégradation protéinique.

Au point de vue chimique, certains acides aminés appartiennent à la série aliphatique, acyclique ; c'est à cette catégorie que se rattachent entre autres les amino-acides comportant un groupe -thiol ($-SH$) comme la cystine, cystéine, et méthionine, par exemple. D'autres appartiennent à la série aromatique, cyclique ou hétérocyclique (phénylalanine, tyrosine, etc.)

Au point de vue biochimique, on divise les acides aminés en essentiels et non essentiels.

Les amino-acides essentiels au nombre de 10 ne peuvent être synthétisés par l'organisme, et, étant indispensables à la vie, doivent être apportés par l'alimentation. Les acides aminés non essentiels sont tout aussi indispensables à la vie, mais peuvent être synthétisés par l'organisme, en cas d'apport exogène insuffisant, à partir de "sources" d'azote inorganique.

La valeur des protéines alimentaires se juge à leur teneur en amino-acides essentiels.

Hydrolysés par les enzymes protéolytiques du tube digestif (pepsine, trypsine, polypeptidase, dipeptidases), les protéines alimentaires se scindent peu à peu en leurs constituants aminés qui sont résorbés à travers la paroi intestinale et mis en réserve dans le foie.

Il n'est pas établi avec certitude que les protéines doivent être scindées complètement en A.A. pour être résorbées par le tractus digestif. Au contraire, il semble probable que des Poly- ou oligopeptides puissent être résorbés par l'intestin (Wolley : J. Biol. Chem. 162, 383, 1946). Hansen et Philipps ont même pu prouver par électrophorèse la résorption de protéines chez l'homme et chez l'animal, dans les premiers jours de la vie.

Dans le foie, une partie des A.A. est catabolisée (uréogénèse), une autre est libérée dans la circulation sanguine (amino-acidémie). Les tissus fixent alors ces acides aminés en vue de leur propre synthèse protéique et à celle de certaines hormones ou certains pigments.

A l'état normal, l'urine n'élimine qu'une quantité très faible d'acides aminés, la plus grande partie est réabsorbée par le segment tubulaire proximal.

L'étude de cette élimination est à la base de nos connaissances sur le métabolisme des amino-acides.

"ERREURS CONGENITALES" - "DESORDRES INNES DU METABOLISME"

DEFINITION

Il est indispensable, pour en comprendre les données actuelles, de bien se rappeler quelques points expérimentalement étudiés par Dent et sur lesquels il a particulièrement insisté. A savoir que :

- 1.- Les coefficients d'épuration plasmatique des A.A. sont très bas.
- 2.- Les coefficients d'épuration plasmatique des A.A. individuels doivent être très différents les uns des autres, puisque les taches faites par l'urine ne ressemblent pas à celles du plasma.
- 3.- La distribution des A.A. dans le plasma humain est très semblable chez tous les sujets normaux, mais la distribution dans l'urine varie beaucoup chez des sujets différents et aussi chez les différentes espèces animales, tandis qu'elle reste constante chez le même individu suivi pendant une longue période.

Une variation particulière, héréditaire de l'élimination urinaire des acides aminés chez certains sujets sains (la distribution T de Dent, que nous exposerons plus loin) et la conclusion de Dent : - "Il est clair que la distribution urinaire des A.A. est imposée surtout par les reins qui agissent d'une façon constante pour un cas donné, comme si l'hérédité plutôt que l'environnement était responsable", - va nous permettre de mieux comprendre le sens de certains faits pathologiques et de nuancer la conception des "erreurs innées" du métabolisme,

introduite par Garrod au début de ce siècle. Cet auteur, qui avait étudié particulièrement 5 maladies : l'albinisme, l'alcaptonurie, la pentosurie, la cystinurie et la porphyrinurie, était arrivé à la conclusion qu'il s'agissait "d'erreurs métaboliques" caractérisées par un "blocage" de certains processus, dû à l'absence d'un enzyme essentiel à la transformation de tel corps chimique. Un corps B, par exemple, dérivant d'un corps A, ne pouvant se former, le corps A s'accumulerait dans l'organisme. Ce schéma reste certainement valable pour certaines affections, pour d'autres, au contraire, il doit être nuancé ou même révisé.

En effet, dans certaines maladies concernant le métabolisme des A.A., on se trouve en présence de deux ordres de faits qui ne peuvent entrer dans le schéma de Garrod :

- 1.- Certains acides aminés dont la dégradation serait bloquée ne s'accumulent jamais dans le sang.
- 2.- Pour pouvoir parler d'une vraie "erreur congénitale" du métabolisme, il faut, comme le souligne Dent, que le trouble biochimique soit simple, c'est-à-dire que l'unique résultat immédiat d'un blocage métabolique soit une augmentation des quantités du composé ou des composés précédant juste le blocage et une diminution des quantités de composés juste après.

Il est impossible qu'un groupe d'acides aminés sans rapport métabolique se retrouvent ensemble dans le même blocage métabolique. Une biochimie compliquée est donc une évidence assez forte contre la possibilité d'une erreur innée du métabolisme dans le sens de Garrod.

Il vaut donc mieux parler d'une façon plus générale de désordres innés ou congénitaux du métabolisme des A.A. et ne réserver la dénomination d' "Erreur congénitale" (Blocage) qu'à celles des affections répondant très exactement à la définition de Garrod.

Il semble que si l'on veut à tout prix définir ces désordres, il faut se rallier à la définition générale de Dent et dire qu'il s'agit "d'une condition dans laquelle on rencontre des concentrations anormales d'A.A. dans les humeurs et les tissus. Et encore, cette définition ne s'applique-t-elle pas à des affections telles que l'albinisme et l'hypoprotéinémie idiopathique, que l'on a de plus en plus tendance à rattacher à des troubles innés de la synthèse et, par conséquent, du métabolisme des A.A.

La pathogénie de ces conditions, dont parle Dent dans sa définition, n'est certainement pas la même dans tous les cas. Nos connaissances actuelles ne sont cependant pas encore suffisantes pour résoudre chaque fois le problème. Un point est cependant acquis, c'est que les conclusions du magnifique travail de Garrod au début de ce siècle ont été, partiellement du moins, contredites. Mais, depuis, des biologistes, des médecins, se sont penchés sur les problèmes soulevés par Garrod et ont pu confirmer l'existence d'erreurs congénitales du métabolisme des A.A. soumises à des lois génétiques précises.

LES DESORDRES INNES DU METABOLISME DES A.A. (OU SOI-DISANT TELS).

Distribution T des acides aminés.

L'étude chromatographique systématique des urines de sujets sains a conduit Dent à découvrir en 1951 une variation particulière de l'élimination des A.A. qui est presque une anomalie et nous mène aux frontières de la pathologie.

Cette variation consiste dans l'élimination chez certains individus, par ailleurs en bonne santé, d'un A.A. habituellement absent, ou présent en quantité infime chez les sujets sains. Il peut être présent transitoirement en grande quantité dans l'urine de malades at-

teints d'affections hépatiques. Dent a prouvé qu'il s'agissait de l'acide β -amino-isobutyrique : $\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_2(\text{NH}_2)}{\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}}$

L'aminocidémie dans ces cas est normale. Cette variation appelée par Dent "Distribution T" existe chez 5 % des sujets sains. Mais, parmi les proches parents d'un cas donné, l'incidence de la tache T sur le chromatogramme urinaire est beaucoup plus fréquente. Dent a ainsi pu établir des arbres généalogiques de cette variation qui prouvent nettement qu'elle est héréditaire.

Il s'agit donc d'une variation normale, bien que rare, et qui ne compte aucune manifestation clinique. On doit, cependant, admettre avec l'auteur qu'il s'agit déjà d'une "déviaton du métabolisme", qui implique que les quantités anormales de certaines substances se trouvent dans l'urine, parce qu'elles ont été déviées de la situation enzymatique où leur sort métabolique serait assuré".

De cette variation encore physiologique du métabolisme des A.A., passons maintenant aux désordres appartenant nettement au chapitre de la pathologie, d'abord des A.A. aromatiques, puis des A.A. acycliques.

ACIDES AMINES AROMATIQUES

OLIGOPHRENIE PHENYLPYRUVIQUE. - Synonymes : phénylcétonurie
maladie de Fölling
phényluria.

Clinique. -

Fölling a décrit pour la première fois en 1934 l'oligophrénie phénylpyruvique. Depuis, de nombreux auteurs (Penrose, Munro, en particulier) ont étudié cette affection qui se caractérise par :

- l'élimination urinaire de phénylalanine et d'acide phénylpyruvique,
- un déficit mental pouvant aller de la débilité (30 %) à l'idiotie (70 %).

C'est une affection familiale, héréditaire, à caractère mendélien récessif. Penrose a noté plus de dépressifs dans les familles des oligophrènes phénylpyruviques. Munro n'a pas constaté cette différence. D'autres auteurs ont observé de nombreux cas de consanguinité dans l'ascendance.

On retrouve la phénylcétonurie chez 0,5 % environ des oligophrènes et chez environ 0,004 % de la population.

A côté du déficit mental de la phényl-cétonurie, différents caractères constitutionnels ont déjà été notés par Fölling : petite taille, crâne souvent petit sans forme caractéristique, cou trapu, quelquefois, peau rugueuse et sèche, cyphose.

Les troubles pigmentaires : peau claire très photosensible, yeux bleus, cheveux blonds, permettent de repérer plus aisément les cas dans les cliniques psychiatriques.

Au point de vue neurologique, on relève des signes créant en général un syndrome extrapyramidal (hyperreflexie et rigidité des muscles fléchisseurs). On signale aussi des dyscinésies et des mouvements choréo-athétosiques.

Le liquide céphalo-rachidien ne montre rien de particulier, à part une teneur élevée en phényl-alanine (pas d'acide phénylpyruvique...). L'encéphalographie gazeuse et l'électroencéphalogramme décèlent parfois respectivement une légère hydrocéphalie et une comitialité concomitante.

Biochimie.-

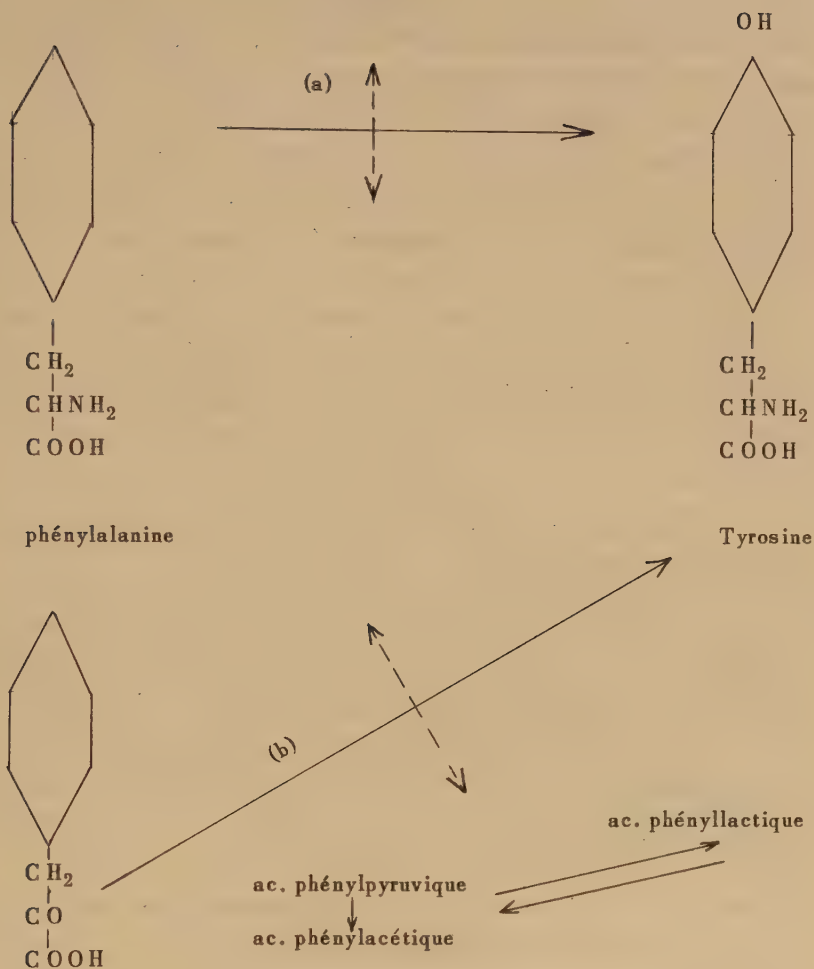
On trouve un taux très élevé de phénylalanine dans toutes les humeurs du corps (sang et L.C.R.) et un excès de phénylalanine et d'acide phénylpyruvique dans les urines. On a mis aussi en évidence dans l'urine de l'acide phényl-acétique et phényl-lactique (Woolf).

La présence d'acide phénylpyruvique donne à l'urine une coloration bleue caractéristique en présence de perchlorure de fer.

Pathogénie.-

On pense surtout, depuis les travaux de Jervis, que la première phase du métabolisme de la phényl-alanine, c'est-à-dire l'hydroxylation de son noyau benzène pour former la tyrosine, ne peut s'effectuer.

FIGURE 1



Cette hydroxylation qui se fait probablement dans le foie, fait défaut, soit par manque, soit par inactivité de l'enzyme nécessaire à cette réaction (phényl-alaninase). Ainsi, la phénylalanine s'accumule dans les différentes humeurs de l'organisme (sang et L.C.R.) et passe dans l'urine. Mais une partie de la phénylalanine est transformée par désamination oxydative ou transamination en acide phénylpyruvique qui ne passe ni dans le sang ni dans le L.C.R. et se retrouve dans l'urine, alors qu'elle n'y est pas présente dans des conditions

normales. Enfin, une partie de l'acide phénylpyruvique est transformée en acide phényl-acétique. Dent n'admet pas la théorie généralement admise suivant laquelle les troubles pigmentaires s'expliquent par le blocage de la transformation de phénylalanine en tyrosine. Cette explication séduisante repose sur le fait que la tyrosine est un précurseur de la mélanine. (Nous reviendrons plus tard sur cette filiation complexe). Selon Dent, il est faux d'admettre cette interprétation, puisque la tyrosine ne fait pas défaut, malgré ce désordre métabolique, car elle est fournie en quantités suffisantes par l'alimentation. On peut en conclusion affirmer que l'oligophrénie phénylpyruvique est un exemple type d'une vraie "erreur congénitale" du métabolisme dans le sens de Garrod : on retrouve, en effet, le blocage métabolique et l'accumulation dans le sang du corps non métabolisé.

Certains aspects du problème ne sont cependant encore pas résolus avec certitude :

- L'acide phénylpyruvique est-il un produit anormal du métabolisme qui se forme s'il y a impossibilité de passer de la phénylalanine à la tyrosine ? Dans ce cas, l'erreur congénitale consiste dans l'impossibilité d'hydroxyler la phénylalanine en tyrosine (Fig. 1 - a) ou l'acide phénylpyruvique est-il un produit intermédiaire normal ? Et l'erreur congénitale consiste dans l'impossibilité d'hydroxyler l'acide phénylpyruvique en tyrosine (Fig. 1 - b).
- Quelle est la relation de cause à effet entre l'acide phénylpyruvique ou l'acide phényl-acétique et l'oligophrénie ?

Nous disposons, pour aborder ce problème, d'un certain nombre d'éléments :

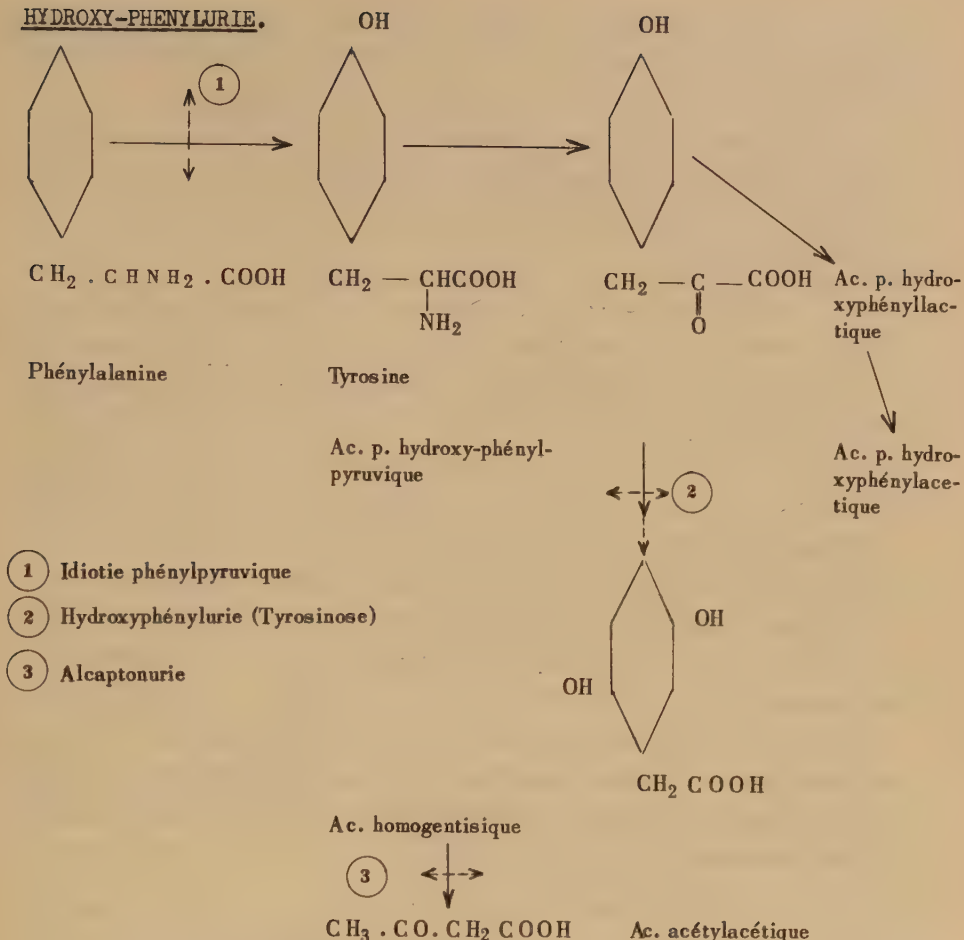
- a) La phénylalanine elle-même n'est sûrement pas en cause. On la trouve normalement dans tout l'organisme et les surcharges chez l'enfant normal n'entraînent ni trouble chimique (pas de phénylcétonurie), ni clinique.

- b) Ces surcharges de phénylalanine aggravent la maladie, mais elles augmentent simultanément considérablement l'élimination d'acide phénylpyruvique. On obtient ces mêmes effets par surcharge d'acide phénylpyruvique et même avec l'acide phényl-lactique qui se trouve en équilibre d'oxydo-réduction avec lui. (Influence probable des dérivés métaboliques de la phénylalanine sur l'oligophrénie).
- c) Au contraire, la diminution de l'apport de phénylalanine entraîne une réduction de la phénylcétonurie. Bickel a pu préciser que la suppression de la phénylalanine alimentaire entraînait une perte de poids sans autre changement clinique, un abaissement du taux de phénylalanine dans le sang et les urines, une diminution de l'excrétion urinaire de l'acide phénylpyruvique, la négativation de la réaction au perchlorure de fer. Mais, très rapidement, probablement par destruction tissulaire, due au manque de l'acide aminé essentiel qu'est la phénylalanine, on assiste à la réapparition du trouble biochimique. Par contre, si l'on ajoute à cette diète 0,3 - 0,5 gr. de phénylalanine par jour, la perte de poids est compensée et le status biochimique reste, pour ainsi dire, normal. Quant à l'état mental, il s'améliore très nettement au cours des mois suivants.
- Après dix mois, Bickel ajoute à ce régime 5 gr. par jour de phénylalanine : en quelques heures, des troubles réapparaissent. En vingt-quatre heures, son petit malade, qui avait depuis le début de l'expérience commencé à marcher à quatre pattes, puis à se tenir debout, a perdu toutes ses acquisitions.
- La suppression ultérieure de la phénylalanine entraîne à nouveau la récupération du status psychomoteur antérieur. On n'a pu préciser encore jusqu'à quel point peut aller cette amélioration, mais il ne semble pas exclu que, commencée assez tôt, elle puisse guérir l'oligophrénie ou éviter son développement. Il paraît, en effet, prouvé que cette atteinte mentale dépende du taux des dérivés métaboliques de la phénylalanine dans l'organisme.

d) Bickel signale aussi le cas d'une fillette de sept ans, atteinte non d'une oligophrénie phénylpyruvique, mais de phénylcétonurie. En effet, le trouble biochimique est net, alors que le quotient intellectuel est relativement élevé. Or, cette fillette ne présentait de signes cliniques (troubles du comportement, ataxie) que lorsque le taux sanguin de phénylalanine passait de 23 à 75 mg. %.

Cowie a publié un cas de phénylcétonurie indéniable où l'intellect est tout à fait normal : il constate que le taux d'acide phénylpyruvique urinaire correspond à la moitié de celui trouvé habituellement chez les malades présentant des troubles mentaux. Tous ces faits conduisent à admettre que le trouble mental est directement provoqué par le trouble biologique. Mais quel est le métabolite en cause ? On ne peut pas encore le dire. Récemment, Woolf a montré que dans l'urine des idiots phénylpyruviques, on trouvait un taux très élevé, non seulement d'acide phénylpyruvique, mais aussi d'acide phénylacétique. Or, cet acide est toxique pour le système nerveux et cet auteur admet l'hypothèse formulée par Cherwin et Kennard, en 1919, que la présence de cet acide est peut-être la clef de la relation entre l'erreur métabolique et le déficit mental associé. Il a pu montrer que l'élimination d'acide phénylacétique est, elle aussi, proportionnelle au degré d'idiotie. Mais qu'il s'agisse de l'acide phénylpyruvique ou de l'acide phénylacétique, un point reste obscur : on ne les trouve que dans l'urine et jamais dans le sang, ni dans le L.C.R.

HYDROXY-PHENYLURIE.



Presque tous les auteurs étudiant le problème des désordres congénitaux du métabolisme des A.A. font allusion à l'observation de Médès concernant un cas de myasthénie grave chez lequel cet auteur a mis en évidence une élimination pathologique de tyrosine et surtout d'acide para-hydroxy-phénylpyruvique, métabolite intermédiaire habituel de la tyrosine (d'où blocage à ce niveau).

Nous ne nous arrêterons pas à cette affection, caractérisée par la présence dans l'urine d'une substance réductrice non glucidique. Théoriquement très intéressante pour la connaissance du métabolisme intermédiaire, elle n'a jamais été retrouvée depuis le cas de Médès. Certains auteurs l'ont pourtant recherchée systématiquement et Blatherwik n'a pu mettre un seul cas en évidence sur 26.000 urines réductrices examinées.

Cependant, il est intéressant de rapprocher cette observation de certains faits expérimentaux et de la para-hydroxy-phényllacturie décrite par Levine et coll. chez le prématuré et le nouveau-né soumis à un régime riche en protides et carencé en vitamine C. Ces auteurs ont constaté dans ces conditions une excrétion urinaire augmentée d'acide para-hydroxy-phénylpyruvique et surtout d'acide para-hydroxy-phényllactique, aggravée encore par administration de phénylalanine et de tyrosine. Une guérison de ces troubles a pu être obtenue par l'adjonction de vitamines C au régime. Le rôle joué par la vitamine C dans le métabolisme de la tyrosine et de la phénylalanine ressort de ces observations.

Lerner observe justement, à propos de l'entité (?) décrite par Médès sous le nom de tyrosinose : "Ce malade myasthénique très affaibli ne faisait-il pas, secondairement à son état et à son anorexie, une avitaminose C ?".

Précisons encore que la tyrosinurie, traduction d'une atteinte hépatique grave, s'expliquerait par le rôle de catalyseur joué par le foie dans la réaction tyrosine) —> acide para-hydroxy-phénylpyruvique (E. Martin) et n'a donc aucun rapport avec les erreurs congénitales du métabolisme des A.A.

ALCAPTONURIE.

Clinique.-

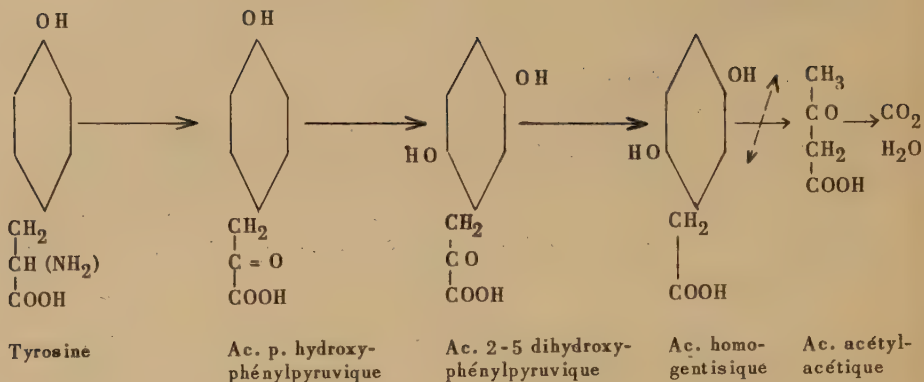
L'alcaptonurie présente un tableau clinique discret. Souvent, sa seule manifestation pathologique réside dans un brunissement de l'urine à l'air. Cela s'explique par l'élimination d'un métabolite intermédiaire, l'acide homogentisique qui s'oxyde à l'air en un pigment brun, l'alcaptone.

Quelquefois, une réaction anormale au sucre est découverte fortuitement (cas de Martin et coll.), car l'alcaptone réduit la liqueur de Fehling. Le précipité formé est brun foncé, noir, en déposant, le précipité rouge apparaît.

Parfois, une complication survient : la thésaurisation des produits d'oxydation de l'acide homogentisique. C'est l'ochronose décrite par Virchow en 1866 : elle est caractérisée par la pigmentation de certains cartilages (nez, conduit auditif, articulations), de certains ligaments et tendons, de l'intima des grands vaisseaux, avec apparition d'arthrite déformante et de lésions cardio-vasculaires. L'alcaptonurie est une maladie rare (250 - 300 cas décrits), héréditaire, à caractère mendélien récessif. Son apparition est plus fréquente chez les garçons et lorsque l'on note de la consanguinité dans les antécédents.

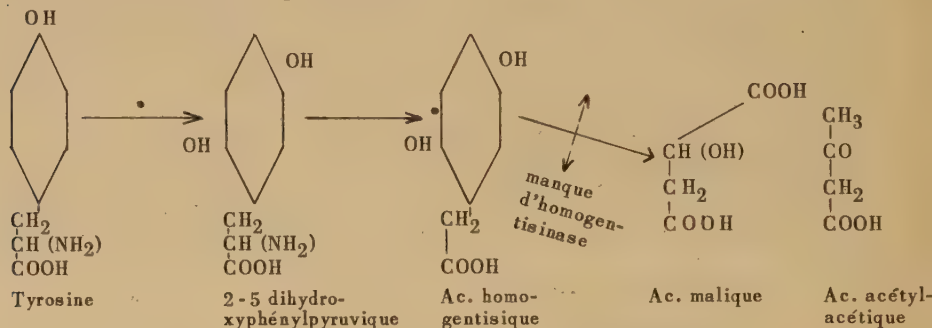
Biochimie.-

Il a été prouvé expérimentalement que, de tous les A.A., seule la phénylalanine et la tyrosine augmentaient l'alcaptonurie. L'on admet généralement que l'alcaptonurie est la manifestation d'un désordre du catabolisme de la tyrosine que l'on peut schématiser de la manière suivante :



(d'après Levine S.Z. : Harvey lect. 42 : 303, 1946) repris de E. Martin et coll.

Dent donne un schéma un peu différent :



Quoiqu'il en soit, on attribue cette affection à un blocage métabolique de la réaction suivant immédiatement l'acide homogentisique. Cet acide apparaît en grande quantité dans l'urine, s'oxydant quelques instants après l'émission, en alcaptone.

Il semble s'agir d'une vraie erreur congénitale du métabolisme des A.A. dans le sens de Garrod. Et pourtant, on ne retrouve pas d'acide homogentisique à un taux élevé dans le sang.

Pour Dent, ce point serait important et le conduit même à mettre en doute cette erreur. Il se demande s'il ne s'agirait pas d'une déviation de la distribution urinaire des A.A. du type de celle que nous avons étudiée tout à l'heure à propos de la tache T,

D'autres auteurs (Rimington) émettent l'hypothèse qu'il s'agit d'une affection rénale par déficit de la réabsorption tubulaire.

De toute manière, on comprend moins bien, si l'on renonce à la conception d'une vraie erreur métabolique, comment l'acide homogentisique peut s'accumuler dans l'organisme et créer le tableau de l'ochronose de Virchow.

Comme il a été démontré que la maladie expérimentale du rat et du cobaye peut être guérie par la vitamine C, on a essayé de corriger l'alcaptonurie chez l'homme par l'administration de vitamine C. Différents auteurs n'ont obtenu aucun résultat, alors que E. Martin et coll. ont, en donnant 1,5 - 2 gr. de vitamine C par jour pendant 15 jours, obtenu une diminution de moitié du taux d'élimination d'acide homogentisique par jour.

ALBINISME.

Nous ne ferons qu'effleurer le chapitre infiniment complexe et encore loin d'être élucidé de cette affection héréditaire, caractérisée cliniquement par un manque plus ou moins complet de pigments mélaniques dans la peau, les phanères et les yeux. La sensibilité de la peau à la lumière, la photophobie, les cheveux et les poils blancs ou blonds très clairs, découlent de ce manque de pigments.

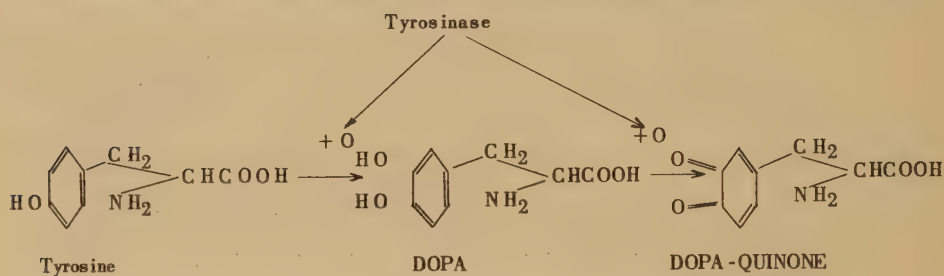
Des formes d'albinisme partiel ou complet ont été décrites avec association parfois de dysplasies osseuses, d'anomalies oculaires ou de retard mental. On admet actuellement, surtout depuis les travaux

de Cailliau, Billingham et Medawar, que la mélanine est formée dans les cellules de Langerhans, puis transportée dans le cytoplasme des cellules ordinaires.

Biochimie.-

Nous ne retiendrons dans les étapes de la formation mélanique que celles où semble se produire le blocage métabolique donnant lieu à l'albinisme.

Selon Lerner, sous l'influence de la tyrosinase, contenue dans les mitochondries des mélanocytes, et de l'oxygène moléculaire, la tyrosine est transformée en DOPA et la DOPA en DOPA-quinone :



Après de multiples et complexes transformations, on aboutit enfin à cette substance foncée qu'est la mélanine. La mélanine peut se combiner à des protéines pour produire les pigments noirs dans les différents tissus, tels que la peau, les cheveux et les yeux. Le trouble en cause dans l'albinisme est difficile à déterminer. On ne sait pas exactement à quel niveau se fait le blocage métabolique. Pour certains, c'est avant le stade DOPA (Lerner), pour d'autres après. On admet cependant, en général, qu'il s'agit d'un manque de tyrosinase.

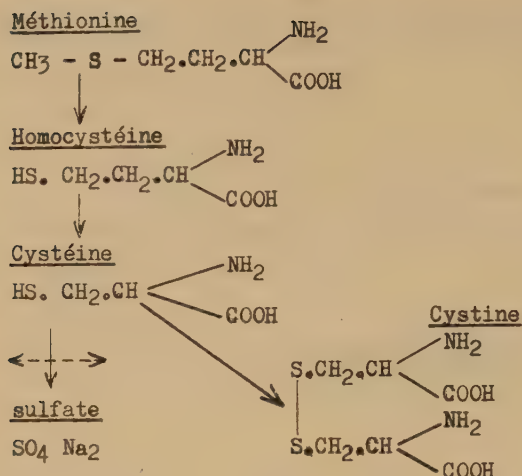
ACIDES AMINES ACYCLIQUES

Passons maintenant aux "erreurs congénitales" du métabolisme des acides aminés acycliques ou aliphatiques.

Les théories concernant ces différentes affections sont encore bien mouvantes et leur origine rénale ou métabolique encore controversée dans bien des cas. C'est ainsi que les discussions au sujet des rapports entre la cystinurie, la cystinose et le syndrome de Toni-Debré-Fanconi, sont encore loin d'être closes.

CYSTINURIE.

Depuis Garrod (1923), on a attribué longtemps la cystinurie à une erreur congénitale (Inborn Error) des acides aminés soufrés, selon le schéma suivant :



Il y aurait blocage de la réaction de transformation de cystéine en sulfates par trouble enzymatique. Le métabolisme suivrait une voie secondaire habituellement peu ou pas utilisée avec transformation de cystéine en cystine et apparition de grandes quantités de cystine dans l'urine (cystinurie).

Certains auteurs, admettant une relation étroite entre cystinurie et cystinose, émettent l'hypothèse suivante : chez le nourrisson, l'immaturité rénale empêche l'excrétion de cystine. D'où dépôt de cystine dans les tissus. La cystinurie classique de l'adulte ne serait dans ces conditions qu'une forme bénigne de la maladie qui, chez l'enfant, aboutirait à la cystinose.

Mais il ressort des publications récentes que la cystinurie est aussi fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (Debré) et que l'immaturité rénale s'accompagne d'hyperaminoacidurie.

On admet, en général, aujourd'hui, surtout depuis les travaux de Dent, que la cystinurie est d'origine purement rénale tubulaire

et qu'elle est une affection probablement indépendante de la cystinose.

Dent a montré qu'il s'agit en réalité d'une cystinurie-lysinurie (parfois aussi argininurie), expliquée par une réabsorption tubulaire insuffisante d'acides aminés ayant une structure moléculaire semblable.

Lamy, Debré, Jeune, etc. insistent sur les différences fondamentales existant entre cystinose et cystinurie :

- Fréquence relative de la cystinurie (1 cas sur 600 dans des examens en série). Rareté de la cystinose (1 : 40.000 en moyenne selon Bickel).
- Tableaux chromatographiques absolument différents : élimination en quantités très grandes des 3 acides aminés : Cystine, Lysine et Arginine dans la cystinurie.

Hyperaminoacidurie généralisée avec cystinurie normale, parfois abaissée, rarement élevée dans la cystinose.

- Evolution bénigne de la cystinurie avec symptomatologie clinique nulle (découverte fortuite de cystine dans des examens en série). Parfois, cependant, formation de calculs de cystine avec les symptômes classiques de la lithiase rénale.

Evolution fatale de la cystinose avec tableau clinique caractéristique.

Traitement.-

Le traitement se réduit à l'alcalinisation des urines par le bicarbonate de sodium en cas de lithiase cystinique (les cristaux de cystine se dissolvent en solution faiblement alcaline).

CYSTINOSE.

Il semble bien établi aujourd'hui, comme nous venons de l'exposer, que la cystinose est une maladie indépendante de la cystinurie.

Les dépôts de cystine dans le système réticulo-endothélial sont attribués actuellement, non plus à des troubles de l'excrétion de la cystine lors de cystinurie, mais à des "désordres innés" du métabolisme des A.A. selon des mécanismes différents suivant les auteurs :

- Troubles de la désamination des acides aminés (Fanconi).
- Freudenberg parle de troubles enzymatiques par manque de composés organo-phosphorés riches en énergie.
- Une des hypothèses les plus séduisantes évoque un trouble de la synthèse des protéines à partir des amino-acides. Les acides aminés non utilisés sont éliminés en excès, sauf la cystine, qui, très peu soluble, se dépose dans les tissus (Debré).

Insistons, cependant, sur le fait que toutes ces théories reposent encore à l'heure actuelle sur des hypothèses.

Clinique.-

La cystinose est une maladie héréditaire, rare, transmise probablement selon le mode récessif. L'âge d'apparition se situe entre 4 mois et 2 ans. L'évolution en est fatale en 1 ou 2 ans dans les cas aigus, en 6 à 8 ans dans les cas chroniques, selon Royer et Lestradet.

Cliniquement, le praticien songera à la possibilité d'une cystinose (ou d'un syndrome de Toni-Debré-Fanconi comme nous le verrons plus loin) lorsqu'il examinera un enfant présentant un net retard de poids et de taille. L'anamnèse évoque des épisodes fébriles à répétition sans causes bien déterminées, une anorexie tenace, de la constipation, des vomissements, de la polydipsie, parfois, et de la polyurie. Lorsque l'examen somatique révélera, en outre, des signes de rachitisme et que le traitement antirachitique usuel n'amènera pas l'amélioration escomptée (rachitisme souvent vitamino-résistant), la suspicion se précisera singulièrement.

Cliniquement, la cystinose se superpose souvent au syndrome de Toni-Debré-Fanconi au point que de nombreux auteurs en ont fait une seule et même maladie (Bickel, Lamy, etc.). Mais il est à noter que, contrairement au syndrome de T.D.F. pur, le tableau clinique de la cystinose présente souvent une hépato-splénomégalie ($1/3 - 1/2$ des cas), parfois une adénomégalie, fréquemment de la photophobie. Cette symptomatologie s'explique par l'accumulation de cristaux de cystine dans divers organes : foie, rate, ganglions, cornée, conjonctives, moelle et parfois, assez tardivement, dans le rein. Les autres A.A. plus solubles sont éliminés par l'urine (hyperaminoacidurie).

Le diagnostic de certitude de cystinose se fera par la mise en évidence des cristaux de cystine par ponction sternale, hépatique, examen de la cornée à la lampe à fente ou biopsie des conjonctives. Debré et Royer pensent que l'accumulation (inconstante et parfois tardive) de cristaux de cystine dans le rein, peut déterminer l'apparition d'un syndrome de T-D-F dans la cystinose. D'où possibilité de distinguer deux formes de cystinose :

- 1) La cystinose pure sans symptomatologie tubulaire, caractérisée cliniquement par le retard staturo-pondéral, les signes de thésaurismose cystinique, des images radiologiques de raréfaction osseuse diffuse et par une hyperaminoacidurie généralisée (d'origine probablement métabolique comme nous le verrons plus loin).
- 2) La cystinose compliquée du syndrome de T-D-F, c'est-à-dire avec lésion tubulaire et tous les signes cliniques, biochimiques que cela entraîne et que nous exposerons plus loin.

Qu'il s'agisse de la première ou de la deuxième forme de cystinose, son évolution, toujours fatale, aboutit finalement à une insuffisance glomérulo-tubulaire avec acidose, azotémie et hyperphosphatémie.

Insistons encore une fois sur le fait que tout ce problème n'est encore pas résolu et que de nombreux auteurs (Bickel, Lamy, etc.)

croient à l'identité du syndrome de T-D-F et de la cystinose. Ils en font une seule et même maladie, la maladie de Lignac-Fanconi. Selon ces auteurs, les cristaux de cystine n'ont pas été recherchés avec les précautions voulues (et, de ce fait, n'ont pu être mis en évidence) dans les observations des syndromes de T-D-F "dits" sans cystinose.

D'observations récentes et d'examens faits avec tout le soin voulu, il semble pourtant ressortir qu'il existe bien :

- 1) Des cas de cystinose pure (sans syndrome de T-D-F).
- 2) Des cas de syndrome de T-D-F sans cystinose.

Ceci fait prévaloir à l'heure actuelle la théorie dualiste soutenue par Fanconi, Debré, Royer, etc.

SYNDROME DE TONI-DEBRE-FANCONI.

La plupart des auteurs admettent actuellement que le syndrome de T-D-F est l'expression d'une atteinte tubulaire proximale avec trouble de la réabsorption du glucose, du phosphore et des acides aminés.

Mais quelle est la cause de cette atteinte tubulaire ? La plupart des travaux récents semblent admettre qu'il pourrait s'agir, suivant les cas, soit :

- d'une malformation congénitale du tube rénal,
- d'une lésion tubulaire acquise (cas décrits chez les adultes),
- de lésions tubulaires par dépôts de cystine dans le rein lors de la cystinose (cas le plus fréquent chez l'enfant).

Il ressort de cette classification que le syndrome de T-D-F peut exister sans cystinose, mais que cette dernière, étant la cause la plus fréquente du syndrome, l'accompagne le plus souvent.

Les signes cliniques se superposent le plus souvent à ceux de la cystinose.

Les examens urinaires donnent les résultats suivants : glucosuries intermittentes de taux très variables avec glycémies normales ou légèrement abaissées, hyperphosphaturie et hyperaminoacidurie généralisée. A côté de cette triade symptomatique, on trouve souvent une hyperamoniurie et parfois une discrète albuminurie.

Examens sanguins : phosphorémie abaissée, réserve alcaline diminuée. Le calcium est normal, la phosphatase alcaline parfois augmentée et le potassium souvent bas. L'urée et les épreuves usuelles de la fonction rénale sont normales. Aminoacidémie physiologique.

En résumé, il s'agit d'un syndrome caractérisé, selon l'expression de Jeune, "par un rachitisme hypophosphatémique normo-calcémique accompagné de glucosurie et d'un diabète d'acides aminés". Fanconi l'a appelé "nephrotisch-glykosurischer Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis" (Nanisme avec rachitisme hypophosphatémique en opposition au nanisme rénal classique hyperphosphatémique).

Observé essentiellement chez l'enfant, les premiers signes se manifestent entre 4 et 24 mois, le syndrome de T-D-F a été cependant aussi décrit chez l'adulte, où le tableau clinique est dominé par une ostéomalacie généralisée.

Evolution : la lésion tubulaire évolutive s'accompagne peu à peu de surinfections et en un temps relativement court une insuffisance glomérulaire s'installe avec hyperphosphatémie et urémie terminale.

En conclusion : que l'on admette la théorie uniciste ou dualiste des deux affections précédemment décrites, le syndrome tubulaire proximal semble le plus souvent, chez l'enfant, être la conséquence des dépôts de cystine accumulés dans le rein par désordre inné du métabolisme des acides aminés.

Traitement : les traitements préconisés ne peuvent arrêter le cours fatal de la maladie. Ils sont, avant tout, symptomatiques (Lamy, Debré).

- L'ingestion du bicarbonate de soude, de solution citrique d'Albright corrige parfois l'acidose.
- La vitamine D₂ en ingestions à haute dose, les injections massives de Calciferol, les rayons ultra-violetes amènent quelquefois une amélioration transitoire du rachitisme.
- On essaiera le chlorure de potassium en cas d'hypokaliémie.
- Freudenberg se basant sur son hypothèse pathogénique préconise l'emploi de l'adénosine-monophosphate de sodium en injections intramusculaires.
- Les traitements à la vitamine B et C et au chlorhydrate de choline n'ont pas donné de résultats probants (Lamy).

HYPOPROTEINEMIE IDIOPATHIQUE.

Pathogénie.-

L'hypoprotéinémie idiopathique caractérisée surtout par l'apparition d'oedèmes chez l'enfant est une affection dont la pathogénie est encore bien obscure. Nous l'engloberons pourtant dans notre revue des "désordres innés" du métabolisme des A.A., parce que de nombreux auteurs semblent admettre actuellement que cette affection est peut-être due à un trouble de la synthèse protéinique à partir des A.A. En effet :

- Une cause rénale de l'hypoprotéinémie idiopathique par réabsorption tubulaire insuffisante des A.A. n'explique pas à elle seule le tableau clinique. Fontan insiste sur le fait que :

- 1) Cette fuite des A.A. n'est pas observée dans tous les cas d'hypoprotéinémie essentielle.

2) Dans des aminoaciduries rénales connues et très importantes, on ne constate pas d'oedèmes.

- L'hypothèse la plus vraisemblable est donc qu'il s'agit d'un désordre du métabolisme des acides aminés.

Selon Debré, il s'agirait d'un trouble enzymatique inné (ou acquis dans certains cas), s'opposant à la synthèse des albumines plasmatiques. L'hyperaminoacidurie parfois constatée serait due à ce trouble enzymatique généralisé s'opposant aussi bien à la réabsorption tubulaire des A.A. qu'à la synthèse des protéines.

- D'autres théories ont été évoquées : trouble de la synthèse protéique par lésion des cellules hépatiques (Ehregut). Mais les tests hépatiques sont le plus souvent négatifs.
 - Selon certains auteurs, enfin, il s'agirait d'un trouble du catabolisme des A.A. (donc aussi d'un désordre du métabolisme des A.A.), avec hyperaminoacidurie.
- Mais de nombreux cas ont été décrits où l'hyperaminoacidurie n'a jamais été retrouvée.

Sur la base des publications récentes de Debré et Royer, Ehregut, Falk et Laron, de Bernheim et Fontan, en particulier, le tableau de l'affection est aujourd'hui bien défini dans ses signes cliniques, biologiques et évolutifs.

Tableau clinique.-

- Le tableau clinique est dominé par l'apparition d'oedèmes généralisés ou localisés aux membres inférieurs, supérieurs, au visage ou à la région génito-crurale. Une ascite a parfois été notée (Schick et coll.)

Cette symptomatologie, accompagnée souvent d'oligurie, s'installe rapidement sans signes avant-coureurs bien nets (Debré) et son début est noté, soit :

- à la naissance (Ehregut, Bound et Hackett),
 - dans les premières semaines et mois de la vie ou dans le jeune âge et l'adolescence (Thompson et coll., Fontan et coll.)
 - à l'âge adulte (Rytand et al.)
- A ce signe majeur s'associent souvent des diarrhées graves à répétition pouvant aboutir à des crises de tétanie par hypocalcémie (Debré).
 - Fontan note une hépatomégalie dans les cas avancés et des infections cutanées et respiratoires à répétition lorsque la fraction des gammaglobulines est abaissée.
 - Une diathèse allergique a été trouvée dans certains cas :
 - asthme, urticaire (Schick)
 - éosinophilie (Ehregut)
 - La plupart des auteurs décrivent un développement normal de ces enfants atteints d'hypoprotéinémie essentielle. Falk et Laron ont cependant constaté un retard staturo-pondéral dans leur cas.
 - A côté de cela, le tableau clinique est assez pauvre. Les status respiratoire, cardio-vasculaire, digestif, neurologique et urogénital sont normaux.

Evolution.-

Debré parle de deux modes évolutifs possibles :

- la forme aiguë et curable : cas de Wyngarden, par exemple, guéri en 10 semaines,
- une grande partie des cas est, cependant, chronique avec évolution par poussées successives. Mortalité dans 1/3 des cas (Ehregut).

Diagnostic.-

En présence du tableau sus-mentionné, le diagnostic d'hypo-protéinémie idiopathique ne peut être retenu qu'après exclusion par l'anamnèse, l'examen clinique et le laboratoire, de toutes les hypo-protidémies secondaires à des affections :

- hépatiques (trouble de la synthèse protéique),
- intestinales et pancréatiques (trouble de la résorption),
- rénales (pertes de protéines : néphrose),
- nutritionnelles (manque d'apport : oedèmes de famine),
- endocriniennes.

Laboratoire.-

- Les résultats électrophorétiques rapportés dans la littérature sont d'une grande diversité :
 - l'hypoprotidémie globale est le tableau le plus constant,
 - une fraction protéinique est parfois seule abaissée,
 - albumine (Ehregut, Dvorak)
 - globuline (Arnaud-Battandier et al.)
- La formule sanguine ne présente rien de particulier :
 - anémie discrète dans certains cas (Fontan),
 - quelquefois, éosinophilie (Ehregut, Wyngaard),
 - rarement lymphopénie (Ehregut).
- Moelle osseuse normale.
- Chimisme sanguin s.p. à part parfois une hypocalcémie à la suite de diarrhées graves.
- Urine normale. Pas d'albumine ni de sucre.

La chromatographie urinaire révèle parfois une hyperaminoacidurie (Bound et Hackett, Dvorak, Fontan). Aminoacidurie et aminoacidémie normales dans les cas de Ehregut, Homburger et Petermann.

- Dans certains cas, on a noté une hypo- ou une anacidité gastrique d'origine inconnue (Ehrengut).
- Les tests hépatiques fonctionnels sont toujours normaux, sauf altération transitoire dans le cas d'Ehrengut.

Facteurs constitutionnels.-

Un facteur constitutionnel certain ressort :

- des cas familiaux de Homburger et Petermann,
- des cas de Bound et Hackett et de Schick où respectivement la soeur et la mère des patients avaient présenté des oedèmes passagers,
- le cas de Falk et Laron, enfin, semble élargir tout le problème de l'hypoprotidémie idiopathique. Un frère du malade était atteint en effet de néphrose et lui-même présentait une élévation du taux des lipides et du cholestérol sans albuminurie.

Notons encore que les examens anatomo-pathologiques n'ont jamais montré quelque chose de pathologique à part des lésions hépatiques telles qu'on les voit dans les régimes carencés en protéines.

Rapports avec l'hypogamma-globulinémie.-

Tandis que Bernheim estime que ces deux affections constituent deux entités distinctes avec tableaux cliniques bien définis :

- oedèmes pour l'hypoprotéinémie idiopathique,
- infections récidivantes pour l'hypogamma-globulinémie,

Fontan est d'avis qu'il y a une étroite parenté entre les deux affections :

- tantôt prédominance de l'hypoprotéinémie avec oedèmes,
- tantôt prédominance de l'hypogamma-globulinémie avec accidents infectieux à répétition.

Nous avons ainsi fait une revue sommaire des principales affections rentrant, soit hypothétiquement, soit avec certitude dans le cadre des "désordres innés" du métabolisme des A.A. cycliques et aliphatiques.

Notons encore, pour terminer, que les travaux les plus récents semblent admettre une origine purement rénale tubulaire pour un certain nombre d'affections mettant aussi en cause les amino-acides. C'est ainsi que l'hyperaminoacidurie de la galactosémie, celle de la dégénérescence hépato-lenticulaire de Wilson sont, sans conteste, d'origine rénale et sortent donc du cadre de notre exposé.

Il en va de même des hyperaminoaciduries qui sont secondaires à des avitaminoses C, D et E (Jonxis, Freudenberg).

Enfin, nous ne ferons que mentionner le syndrome de Lowe : arriération mentale, cataracte et glaucome accompagnant une insuffisance tubulaire congénitale. Là encore, à côté d'une excrétion excessive d'acides organiques non aminés, il y a élimination anormale d'acides aminés. L'insuffisance tubulaire ne fait aucun doute. Sa pathogénie n'est cependant pas éclaircie. Le nombre d'observations très limité (Lowe et coll., Debré-Royer-Lestrade, Bickel et coll., Monnet et coll.) ne permet pas encore d'expliquer définitivement cet intéressant syndrome.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- Arnaud-Battandier R., R. Cabannes, E. Legendre et R. Sarfaty : Un cas d'agamma-globulinémie chez un nourrisson. *Pédiatrie de Lyon*, 1955, X : 880-882.
- 2.- Bernheim, M., François R., Bianco E. : Hypoprotéinémie essentielle chez l'enfant. Ses rapports avec l'hypogammaglobulinémie. *Pédiatrie*, 1955, 10 : 507.
- 3.- Bickel H. : Ueber einige Aminoacidurien im Kindesalter. *Monatschr. für Kinderheilkunde*, 1953, 101 : 200.
- 4.- Bickel H. et Thursby-Pelham D.C. : Hyperaminoaciduria in Lignac-Fanconi disease, in galactosemia and in an obscure syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1954, 29 : 224.
- 5.- Bickel H. : Die Entwicklung der biochemischen Läsion bei der Lignac-Fanconischen Krankheit. *Helvetica paediatrica Acta*, 1954, 10 : 259.
- 6.- Bickel H. : Chromatographic studies of aminoaciduria in Childhood. In *Colloque sur les acides aminés (Lausanne)* p. 245. Karger éd. Bâle, 1954.
- 7.- Bickel H. et coll. : Cystine Storage Disease with Aminoaciduria and Dwarfism. *Acta paediatrica*, 1952, 42, suppl. 90.
- 8.- Bickel H., Gerrard J. and Hickmans E.M. : Influence of Phenylalanine intake on Phenylketonuria. *Lancet*, 1953, oct. 17, 812.
- 9.- Blatherwick N. R. : *J. Am. Med. Ass.* 103 : 1933, 1934 (cité par E. Martin et coll. : op. cit.).

- 10.- Bödecker C. : Ann. Chem. Pharm. 117 : 98, 1861 (cité par E. Martin et coll. : op. cit.).
- 11.- Bound J.P. and Hackett W.R. : Idiopathic hypoproteinemic oedema and aminoaciduria in an infant. Arch. Dis. Child. 1953, 29 : 104.
- 12.- Cailliau F. : Encyclopédie médico-chir. Dermat. 2ème éd. 1946, fasc. 12008 B, p. 9 (cité par Klein : op. cit.).
- 13.- Corbell L., Lahey E., and Guest G.M. : Hypogammaglobulinémie chez l'enfant. Arch. Franç. Péd. 1954. 11 : 561.
- 14.- Cowie V.A. : Lancet, 1951, 1, 272 (cité par Woolf : op. cit.).
- 15.- Debré R., J. Marie, F. Cleret, R. Messimy : Rachitisme tardif coexistant avec une néphrite chronique et une glycosurie. Arch. de Méd. des enfants, XXXVII, 1934, 597.
- 16.- Debré R. et P. Royer : Deux observations de cystinose avec diabète rénal gluco-phosphato-aminé. Archives françaises de Pédiatrie. 1954, XI, 7, 674-696.
- 17.- Debré R., Royer P., Lestrade H. et Reiser D. : L'hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant. Sem. Hôp. Paris, 1953, 29ème année, 38, 1899.
- 18.- Debré R., P. Royer, H. Lestrade et W. Straub : L'insuffisance tubulaire congénitale avec arriération mentale, cataracte et glaucome (syndrome de Lowe). Arch. Franç. de Péd. 1955, XII, 4, 337.
- 19.- Delaitre et Fonty : Un cas d'hypoprotéinémie essentielle avec hypogammaglobulinémie chez un enfant de 2 ans. Arch. Franç. de Péd. 1954, XI, 641-643.
- 20.- Dent C.E. : The renal amino-aciduria. In Colloque sur les acides aminés (Lausanne), p. 229, Karger éd., Bâle, 1954.
- 21.- Dent C.E. : Quelques désordres du métabolisme des acides aminés. In Exposés annuels de biochimie médicale, 1951, p. 77, Masson éd. Paris 1951.
- 22.- Dent C.E., J.G. Heathcole : The Pathogenesis of Cystinuria. The Journal of Clin. Investig., 1954, 33, 9, I.

- 23.- Dent C.E. et coll. : The Pathogenesis of Cystinuria. The Journal of Clin. Investig. 1954, 33, 9, II.
- 24.- Dvorak J. und Kubovy A. : Ein Fall von idiopathischer Hypoalbuminämie mit Aminoacidurie beim Säugling. Helv. Paed. Acta, 1954, 9 : 258.
- 25.- De Toni G. : La clinica dei nanismi renali. 1955, Minerva Paed. 5, 3 febbraio.
- 26.- De Toni G. : Remarks on the relations between Renal Rickets (Renal Dwarfism) and Renal Diabetes. Acta Paediatrica 1933, XVI, 479.
- 27.- Ehrengut W. : Die angeborene idiopathische Oedemkrankheit mit Hypoproteinämie. Zeitschrift für Kinderheilkunde 1954, 74, 141-157.
- 28.- Falk W. and Z. Laron : Idiopathic Hypoproteinemia. Annales Paediatrici, 1955, 184, 89-100.
- 29.- Fanconi G. : Der frühinfantile nephrotisch-glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. Jahrb. f. Kinderh. 1936, 147, 299.
- 30.- Fanconi G. : Der nephrotisch-glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. Deutsche med. Wochschr. 1936, 29, 1169.
- 31.- Fanconi G. : Weitere Beiträge zur Cystinkrankheit. Helv. Paed. Acta, 1946, 1 : 3, 183.
- 32.- Fanconi G. und H. Bickel : Die chronische Aminoacidurie bei der Glykogenoseder Cystinkrankheit. Helv. Paed. Acta, 1949, 4 : 5, 359.
- 33.- Förling A. : Zt. schr. Physiol. Chem. 1934, 227 : 169 (cité par E. Martin et coll. : op. cit.).
- 34.- Fontan A. et Cl. Martin : Hypoprotidémie idiopathique de l'enfant avec hyperaminoacidurie. Pédiatrie, 1955, 10 : 515.
- 35.- Freudenberg E. : Les acides aminés en pédiatrie. Aperçu des travaux réalisés en 1953 et 1954. Ann. Nestlé, p. 59, mai 1955.

- 36.- Freudenberg E. : Weitere Beobachtungen zur Frage der Cystinosis. Annales Paediatrici, 1954, 10, 245-258.
- 37.- Freudenberg E. und F. Roulet : Zur Kenntniss der Cystinosis. Acta Paediatr. 1955, supp. 100, 43, 296.
- 38.- Hauser and Philipps : J. Biol. Chem. 1949, 179, 523 (cité par Screier : op. cit.).
- 39.- Israels and Sudermann H.J. : Cystinosis. The Journal of pediatrics, 1955, 1, 47.
- 40.- Jean R. : Dystrophies d'origine rénale chez l'enfant. Archives françaises de Pédiatrie. 1953, X, 1026-1050.
- 41.- Jervis J.A. : J. Biol. chem. 1947, 169 : 651. (cité par Dent : op. cit.).
- 42.- Jonxis J.H.P. : Amino-aciduria and Rickets. Helv. Paed. Acta, 1954, 10 : 245-258.
- 43.- Juillard Ed. et Piguët Cl. : Glucosurie et aminoacidurie familiales. Annales Paediatrici, 1954, 183, 5, 257-270.
- 44.- Klein D. : Albinisme partiel (leucisme) avec surdi-mutité, blépharophimosis et dysplasie myo-ostéo-articulaire. Helv. Paed. Acta, 5 : 38, 1950.
- 45.- Lamy M., Aussanaire M. et al. : Cystinose avec syndrome de Toni-Debré-Fanconi. Etude clinique et biologique. Archives Françaises de Pédiatrie, 1954, XI, 2, 181-203.
- 46.- Levine S.Z., Marples E. and Gordon H.H. : Science, 90 : 620, 1939 (cité par E. Martin et coll., op. cit.).
- 47.- Lignac G.O.E. : Ueber Störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern. Deutsches Arch. Klin. Med. 1924, 145 : 139.
- 48.- Lowe C.V., Terry M., Mac Lachlan E.A. : Organic Aciduria decreases renal ammonia production, hydrophthalmos and mental retardation. Am. J. Dis. Child. 1952, 83 : 164.
- 49.- Martin E., Milhaud G. et Courvoisier B. : Les troubles du métabolisme des acides aminés aromatiques. Sem. Hôp. Paris, 1950, 26 : 95, 4893.

- 50.- Martin E., Milhaud G., Courvoisier B. et Lapine A. : Etude de l'alcaptonurie. Journal Suisse Méd. 1950, 80 : 981.
- 51.- Martin W.J., Underdahl L.O. and Mathieson D.R. : Alkaptonuria : Report of 3 cases. Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic. 1952, 27 : 193.
- 52.- Medes G. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1928, 25 : 210.
- 53.- Maister P. : Die Oligophrenia phenylpyruvica (Fölling), eine Sonderform der chronischen Amino-Acidurie. Helv. Paed. Acta, 1951, 6 : 504.
- 54.- Monnet P., Matray et Etienne : Glaucome congénital et néphropathie. Pédiatrie, 1955, 10 : 617.
- 55.- Penrose L.S. : Quart. Biochem. J. 1937, 31 : 266.
- 56.- Polonovski M. : Métabolisme des protides. In Biochimie médicale, Chap. V, p. 493, Masson éd., 1948.
- 57.- Rimington C. : Biochem. J. 1927, 21 : 89 (cité par E. Martin et coll. op. cit.).
- 58.- Schapira G. : Erreurs du métabolisme des amino-acides. In Schapira G. et G. Dreyfus J.C. : Aspects biologiques de quelques maladies de l'enfant. p. 128, éd. Doin, Paris, 1950.
- 59.- Schiavini C.A. : Cystinurie, Cystinose et maladie de Toni-Debré-Fanconi. Pédiatrie, 1956, XI, 2, 181-203.
- 60.- Schick B. and J.W. Greenhamm : Oedema with hypoproteinemia due to a congenital defect in protein formation. Journal of Pediatrics, 1945, 27 : 241-245.
- 61.- Schreier K. und Plückthun H. : Ueber die Aminosäuren. Zschr. f. Kinderheilkunde, 1950, 67 : 480.
- 62.- Thompson W.H., Mac Quarrie, Bell E.T. : Oedema with hypogenesis of serum proteins and atrophic change in the liver. Journal of Pediatrics, 1936, 7 : 604-607.
- 63.- Van Creveld S. and Arons P. : Further experiences in a special case of renal osteoporosis with amino-aciduria treated with dihydrotachysterol. Ann. Paediat. 1950, 182 : 191.

- 64.- Weyers H. : Neue Befunde zur Diagnose und Klinik der chronischen Aminoacidurie mit Cystinspeicherung. Acta paediatrica, 1952, 41 : 334.
- 65.- Wolkow M. and Baumann E. : Z. Physiol. Chem. 1891, 15 : 228 (cité par E. Martin et coll. : op. cit.).
- 66.- Wolley : J. Biol. Chem. 1946, 162 : 383 (cité par Schreier : op. cit.).
- 67.- Woolf L.I. : Excretion of conjugated phenylacetic acid in Phenylketonuria. Biochem. J. 1951, 49 : ix.
- 68.- Woolf L.I. and Vulliamy D.G. : Phenylketonuria with study of the effect upon it of glutamid acid. Arch. Dis. Child. 1951, 26 : 487.
- 69.- Wyngaarden J.B., Crawford J.D., Chamberlin M.R. and W.F. Lever: Idiopathic Hypoproteinemia. Pediatrics, 1952, 9 : 729-735.

TABLE DES MATIERES

GENERALITES	p. 5
ERREURS CONGENTALES - DESORDRES INNES DU METABOLISME - DEFINITION	7
DESORDRES INNES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES AROMATI- QUES	11
Oligophrénie phénylpyruvique	11
Hydroxy-phénylurie (Tyrosinose)	17
N.B. Tyrosinurie	18
Alcaptonurie	19
Albinisme	21
DESORDRES INNES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES ACYCLI - QUES (OU SOI -DISANT TELS)	23
Cystinurie	23
Cystinose	25
Syndrome de Toni-Debré-Fanconi	28
Hypoprotéïnémie essentielle	30
BIBLIOGRAPHIE	36

